

KORRELATIONEN VERSCHIEDENER KLINISCHER DATEN
GRADUELL VARIIERENDER LEBERPARENCHYMVERFETTUNG
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS

VON

RUDOLF GRESSELMAYER-JÜRGENS

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0048

Aus der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
Direktor: Professor Dr. med. P. Schölmerich

KORRELATIONEN VERSCHIEDENER KLINISCHER DATEN
GRADUELL VARIIERENDER LEBERPARENCHYMVERFETTUNG
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

RUDOLF GRESSELMAYER-JÜRGENS

aus Herford

Mainz 1967

Dekan: Professor Dr.med. Diethelm

Referent: Professor Dr.med. B.Knick

Korreferent: Professor Dr.med. P.Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1967



Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Theoretischer Teil	2
1. Definition des Begriffes "Diabetes mellitus"	2
2. Pathologische und klinische Diagnostik der parenchyma- tösen Leberverfettung	2
3. Ätiologie der Leberverfettung	3
4. Pathophysiologie der Fettlebermanifestation und ihre Beziehung zur prädiabetischen Stoffwechsellage	4
C. Praktischer Teil	5
1. Materialauswahl	5
2. Untersuchungsmethodik	5
3. Allgemeine mathematisch-statistische Methodik	6
4. Mathematisch-statistische Auswertung des Untersuchungs- gutes	8
5. Resultate	10
6. Diskussion	13
7. Zusammenfassung	16
D. Literaturangaben	18

A. EINLEITUNG

Die mit steigendem Wohlstand und der damit verbundenen Über- und Fehlernährung entstandenen krankhaften Erscheinungen sind zu einem bedeutenden klinischen Problem geworden.

In diesem Zusammenhang erfährt das ätiologisch nicht einheitliche Krankheitsbild der Fettleber zunehmende Bedeutung. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Adipositas entweder als Begleiterscheinung übersteigerten kulinarischen Genußstrebens mit Alkoholabusus - wobei letzteres das eigentliche entscheidende Agens darstellen kann - oder indirekt über die Schaffung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage im Rahmen einer allgemeinen Fettstoffwechselstörung, sowie bei der primär qualitativen fehlerhaften Kost und Störungen der hormonellen Regulationen zur Leberverfettung führt (1, 29). Ob die latent-diabetische Situation nun im Einzelfall an der Entstehung der Fettleber schuld ist oder umgekehrt eine Leberverfettung die hepatogene diabetische Stoffwechsellage schafft, läßt sich nicht immer sicher entscheiden. Wichtig ist, daß diese Untersuchungen es gestatten, die krankhafte Leberverfettung in vielen Fällen als eine vordiabetische Phase zu deuten (1, 23, 24, 25, 29, 30). Für die daraus zu ziehende therapeutische Konsequenz ist eine frühzeitige Erfassung der Leberverfettung und der latent-diabetischen Stoffwechselsituation nötig, um die Patienten vor den folgen-schweren diabetischen Komplikationen, die schon in der frühdiabetischen Phase auftreten können, zu bewahren.

Im folgenden haben wir versucht, mit Hilfe der Korrelationsrechnung Beziehungen zwischen einigen üblichen klinischen Angaben zu erhalten, die uns Hinweise zur Erkennung eines Leberverfettungszustandes geben sollten.

B. THEORETISCHER TEIL

1. Definition des Begriffes "Diabetes mellitus"

Durch die strenge Unterscheidung verschiedener Formen der diabetischen Stoffwechsellage wurde die klinische Terminologie um die Begriffe "Prädiabetes", "latenter Diabetes" und "manifeste Diabetes" erweitert. Hierbei dürfte mit dem Ausdruck "latenter Diabetes" folgende Beziehung des deutschen bzw. anglo-amerikanischen Schrifttums als gleichbedeutend angesehen werden: latent ("latent"), asymptomatisch ("asymptomatic"), mild ("mild"), subklinisch ("subclinical") und ("chemical") (35, 39).

Zum Unterschied zum "manifesten Diabetes mellitus", bei dem die Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels am sichersten durch die pathologische Hyperglykämie zu erkennen ist, kann man den "latent Diabetes mellitus" nur mit Hilfe bestimmter, die Höhe der Blutglukose beeinflussbarer Provokationstests erfassen.

Die erbliche Krankheitsbereitschaft als solche, den "Prädiabetes", kann man hingegen nicht erfassen. Dieser Zustand besteht vom Zeitpunkt der Konzeption bis zur faßbaren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels; seine Diagnose kann nur retrospektiv gestellt werden (35).

H. Kalk (23, 24, 25) kommt das große Verdienst zu, erstmalig die klinische Bedeutung einer solchen Entwicklung eines Diabetesstadiums aus einer vorher bestehenden Fettleber beschrieben und klinisch eingeordnet zu haben. Diese klinische Entdeckung wird auch künftig von hervorragender Bedeutung sein, da die technisierte, perfektionierte Leberbiopsie-Methodik uns immer mehr erfahren läßt, wie häufig krankhafte Leberparenchymverfettungen vorkommen.

2. Pathologische und klinische Diagnostik der parenchymatösen Leberverfettung

Diagnostiziert werden kann eine Leberparenchymverfettung krankhaften Ausmaßes nur durch die histologische Untersuchung eines Leberbiopsiepräparates. Wenn der Fettgehalt mehr als 4% des Trockengewichtes der Leber aufweist, wird von pathologisch-anatomischer Seite eine Verfettung angenommen.

Klinisch ist die Fettleber durch auffallende Symptomenarmut charakterisiert. Vielfach ist sie kombiniert mit einer Übergewichtigkeit der Patienten (30). Der Bromthaleintest tendiert als einziges Funktionskriterium am häufigsten

zum pathologischen Bereich hin. Im Serumelektrophoresediagramm findet sich als Ausdruck einer Fettstoffwechselstörung eine Erhöhung der β -Globuline.

Die Verdachtsdiagnose einer Leberverfettung kann also nur laparoskopisch oder durch Blindpunktion mit histologischer Untersuchung des Leberpunktatzylinders gesichert werden. Makroskopisch liegt im laparoskopischen Bild eine gelbliche Scheckung der Leberoberfläche vor. In der histologischen Untersuchung hat Kalk (23, 24, 25) drei klinische Stadien nach der graduellen Ausprägung der Fetteinlagerung unterschieden. Im ersten Stadium liegt eine diffuse Leberparenchymverfettung ohne entzündliche Veränderungen der Periportalfelder vor, im Stadium zwei der Fettleber finden sich bereits sekundär-entzündliche Prozesse. Das Stadium drei entspricht dem fortgeschrittenen Zustand einer Fettzirrhose.

3. Ätiologie der Leberverfettung

Die Ätiologie der Steatosis hepatis ist außerordentlich vielgestaltig. Als Hauptfaktoren spielen Mangelernährung mit einem spezifischen Eiweißmangel, Überernährung mit Kohlenhydrat- und Fettmast über den Weg der Adipositas, Alkoholeinwirkung und metabolische Störungen im Sinne des Diabetes mellitus eine Rolle. Knick konnte bei der leberbiptischen Untersuchung von 100 adipösen Patienten zeigen, daß in mehr als 60% der Kasuistik eine latent-diabetische Situation anzutreffen ist, definiert durch pathologische Glukosetoleranz und abnorme Tolbutamid-Testresultate (30). Die häufigste Mitursache der Fettleberentstehung ist der Alkoholabusus.

Weiterhin treten als Ursache der Fetteinlagerung in die Leber auf:
Innersekretorische Störungen wie Hyperthyreose, Myxödem und Morbus Cushing,

O₂-Mangel infolge Lungen- und Herzinsuffizienz sowie bei Anämie, Pankreaserkrankungen (z.B. chron.rez.Pankreatitis), endogene und exogene Intoxikationen.

4. Pathophysiologie der Fettlebermanifestation und ihre Beziehung zur prädiabetischen Stoffwechsellage

Pathophysiologisch lassen sich die dem Fetteinbau in die Leber zugrunde liegenden metabolischen Störungsarten differenzieren in eine verminderte Fettverarbeitung bei gleichbleibendem oder gesteigertem Fettangebot, eine herabgesetzte Phosphatid-Bildung bei Mangel an Cholin oder Methylendonatoren oder eine vermehrte Fettsynthese (1, 19, 28, 41, 43). Eine qualitative oder quantitative Fehlernährung unter Einschluß der Alkoholzufuhr spielt pathophysiologisch die entscheidende Rolle. Hartmann (19) hat ebenso wie Klatsin (28) einen vermehrten Kohlenhydratanteil der Nahrung mit sekundärstimulierter Fettsynthese für diesen Mechanismus angeschuldigt. Ein Überwiegen des alimentären Kohlenhydratanteiles führt auf die Dauer zu einer Überforderung der endokrinen Regulationen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. Eine kohlenhydratreiche Kost verursacht über einen endogen bedingten Hyperinsulinismus (2, 4, 13, 26) eine deutliche Stimulierung der Fettsäuresynthese aus Azetat und Glukose. Der für die reduktive Fettsynthese benötigte Wasserstoff wird vorwiegend durch den Glukoseabbau über den Pentosephosphat-Zyklus in Form von TPNH vermittelt.

Eine erhöhte Aktivität des Pentosephosphat-Zyklus erzeugt somit eine erhöhte TPNH-Anlieferung, die wiederum eine gesteigerte Lipogenese zur Folge hat.

Der Hyperinsulinismus aber - vor allen Dingen, wenn er chronisch wird - deutet nach neueren Befunden auf eine prädiabetische Stoffwechsellage hin (6, 10, 11, 26, 49), hervorgerufen durch eine zu große und zu lang andauernde Überbelastung der endokrinen Regulationen.

D.h. die Kohlenhydrat- und Fettmastsucht führt indirekt über die Schaffung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage sowie bei qualitativ fehlerhafter Kost und Störungen der hormonellen Regulationen zur Leberverfettung (1, 29).

Es ist daher nicht übertrieben, in jedem Übergewichtigen das latent-diabetische Fettleber-Stadium eines potentiellen Diabetikers zu sehen (1).

B. PRAKTISCHER TEIL

1. Materialauswahl

Zur Verfügung stand das Krankengut der 2. Med. Klinik der Universitätsklinik Mainz aus den Jahren 1960-1964. Aus diesem Material wurden alle die Fälle herausgesucht, bei denen wegen Verdachts auf Leberverfettung, Arteriosklerose, latenten Diabetes und zum Ausschluß einer chronischen Hepatitis eine Laparoskopie mit anschließender Leberpunktion oder eine Leberblindpunktion durchgeführt worden war. Zum anderen mußten bei allen diesen Fällen ein Tolbutamid-Belastungstest (T_3 -Wert) und ein Bromsulphaleintest ausgeführt sein.

2. Untersuchungsmethoden

a. Tolbutamid-Belastungstest

Der intravenöse Tolbutamid-Belastungstest wurde nach dem Verfahren von Unger und Madison (51) ausgeführt:

Nach dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung werden im Anschluß an 8-10 stündige Nahrungskarenz nüchtern 1 Gramm Tolbutamid als Natriumsalz in 5%iger Lösung intravenös injiziert. Außer dem Nüchternblutzucker bestimmt man 20', 30', 40' und 60' post injectionem Blutzuckerwerte nach der enzymatischen Methode von Huggett und Nixon in der Modifikation nach Hoffmann und Schmidt.

Die Auswertung der Testkurven erfolgte mit Hilfe eines graphischen Verfahrens (T_3) nach Lange und Knick (31). Bei der Darstellung der Werte auf halblogarithmischem Papier mit linearer Zeitachse entstehen typische Kurven. Verbindet man Anfangs- und Endpunkte der Kurve, d.h. den Nüchternblutzuckerwert mit dem 60'-Wert, durch eine Hilfslinie, so erkennt man, daß die erhaltenen Flächen bei Gesunden einen größeren Inhalt aufweisen als bei Diabetikern.

Als kritische Grenze wird ein T_3 -Wert von -1,5 angegeben. Gesunde weisen einen kleineren Wert, Diabetiker einen größeren Wert auf.

Dieses Verfahren erfüllt drei Forderungen:

Vollständige Trennung von leichten Diabetikern und Stoffwechselgesunden.

Unabhängigkeit vom Niveau des Nüchternblutzuckerwertes.

Überzufällige Häufung pathologischer Testresultate bei Anwendung des Ver-

fahrens auf Fälle, die auf Grund anderer vom Test unabhängiger Kriterien als diabetisch belastet betrachtet werden müssen, nämlich z.B. bei Familienangehörigen von Diabetikern (32).

b. Bromsulphaleintest

Der Bromsulphaleintest wurde nach Rosenthal und White mit dem von ihnen vorgeschlagenen Indikatorfarbstoff Phenoltetrabromthalein-dinatriumsulfonat ausgeführt:

Nach Entnahme von 5 ml Blut beim nüchternen, ruhenden Patienten wird der Farbstoff in einer Konzentration von 5 mg/kg Körpergewicht injiziert. Die Entnahme erfolgt 45' nach Farbstoffinjektion.

Die exkretorische Funktion der Leber gegenüber Bromsulphalein-Belastung werteten wir als normal, wenn nach 45' im Serum kein oder höchstens 5% Bromsulphalein nachweisbar waren.

3. Allgemeine mathematisch-statistische Methodik

Zur Deskription wurden folgende Größen der Meßvariablen errechnet:

$$\text{Durchschnittswert: } \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$\text{Varianz: } s^2 = \frac{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2}{n - 1}$$

Zwischen zwei Reihen von Zahlen, die man bezeichnen kann mit $x_1, x_2, x_3 \dots$ usw. sind folgende Beziehungen möglich:

1. Es besteht ein funktionaler Zusammenhang, d.h. wir haben es mit einer Funktion im mathematischen Sinn zu tun. Für solche Funktionen gilt: bei Einsetzen eines x -Wertes liegt der entsprechende y -Wert eindeutig fest. Bei graphischer Darstellung ergibt sich eine Gerade im Falle eines linearen Zusammenhanges.

2. Das Zusammentreffen zwischen x und y ist vollkommen zufällig oder, wie man sagt, aleatorisch. Beim Eintragen in ein Koordinatensystem erhalten wir einen Schwarm von Punkten, der keine Richtungstendenz aufweist.

Betrachten wir diese beiden Formen als Extreme, so liegt zwischen ihnen eine Vielzahl von Beziehungen, in denen sowohl funktionale als auch aleatorische Komponenten vorhanden sind.

Als Beispiel sei hier die Beziehung zwischen Alter und systolischem Blutdruck beim Menschen erwähnt. Trägt man das Alter als Abszissenwert und den systolischen Blutdruck als Ordinatenwert in ein Koordinatensystem ein und zeichnet jeden Fall entsprechend seinem Alter und seinem Blutdruck ein, so entsteht ein Punkteschwarm, der jedoch im Gegensatz zu einer rein aleatorischen Beziehung eine deutliche Richtungstendenz erkennen läßt, und zwar in dem Sinn, daß mit zunehmendem Alter der systolische Blutdruck zunimmt. Es ist verständlich, daß es im Einzelfall Abweichungen von dieser Regel gibt, was bei einem funktionalen Zusammenhang unmöglich wäre.

Ein Maß für den Grad des Zusammenhanges zwischen zwei Wertereihen ist der Bravais-Pearsonsche Korrelationskoeffizient:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{1}{n} (\sum_{i=1}^n x_i) (\sum_{i=1}^n y_i)}{\sqrt{\left[\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum_{i=1}^n x_i)^2 \right] \left[\sum_{i=1}^n y_i^2 - \frac{1}{n} (\sum_{i=1}^n y_i)^2 \right]}}$$

Nehmen sowohl x als auch y im Durchschnitt zu, dann ist der Korrelationskoeffizient positiv. Nimmt dagegen nur eine der Variablen zu und die andere ab, dann ist der Koeffizient negativ.

Der Wert des Koeffizienten liegt stets zwischen 0 und ± 1 . Ein Wert von 0 bedeutet, daß kein Zusammenhang zwischen x und y besteht, daß also eine aleatorische Beziehung vorliegt. Ein Wert von ± 1 entspricht einem strengen Zusammenhang, wie er bei einer mathematischen Funktion vorliegt. Je mehr der Wert des Koeffizienten sich dem Wert ± 1 nähert, um so enger oder "strammer" ist der Zusammenhang zwischen den untersuchten Größen.

Die Gruppe, in der die Korrelationskoeffizienten errechnet werden, wird als zufällige Stichprobe aus einer Grundgesamtheit mit einem Korrelationskoeffizienten von Null betrachtet. Ist die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen dieser Null-Hypothese klein, so kann sie verworfen werden; der Korrelationskoeffizient ist dann "signifikant" oder "statistisch gesichert".

Als "kleine" Wahrscheinlichkeit betrachten wir die Wahrscheinlichkeit von höchstens 1% ($P \leq 1\%$). Ist die Wahrscheinlichkeit größer ($P > 1\% \leq 5\%$), so sprechen wir von "statistisch auffällig".

Ist eine Korrelation zwischen zwei Größen gefunden, so ist das nicht ohne weiteres gleichbedeutend mit einer biologischen Beziehung: sie kann unter anderem durch einen übergeordneten Faktor beeinflusst sein.

In einem solchen Fall kann z.B. eine Korrelation zwischen x und y dadurch zustande kommen, daß beide Größen von einer dritten (v) abhängen. Nehmen wir das obige Beispiel "Beziehung zwischen Alter und systolischem Blutdruck". Gleichzeitig mit dem Alter steigt auch durchschnittlich das Körpergewicht; und deshalb muß die Möglichkeit erwogen werden, daß die Abhängigkeit des Blutdrucks vom Alter überhaupt nur dadurch vorgetäuscht wird, daß die Personen mit höherem Alter durchschnittlich ein höheres Körpergewicht aufweisen und daß eventuell nur das letztgenannte maßgeblich wäre.

Um den möglichen Einfluß einer Variablen auf zwei andere auszuschalten, berechnet man den partiellen Korrelationskoeffizienten. Man hat es z.B. mit drei Reihen von Variablen zu tun, $x_1, x_2, x_3 \dots$ usw.; $y_1, y_2, y_3 \dots$ usw. und $v_1, v_2, v_3 \dots$ usw. Der sogenannte partielle Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Zusammenhang zwischen x und y bei Konstanzhaltung von v oder, allgemeiner ausgedrückt, für den Zusammenhang zwischen je zwei Größen unter Konstanzhaltung der dritten.

Der partielle Korrelationskoeffizient leitet sich aus den einfachen Korrelationskoeffizienten nach der folgenden Formel ab:

$$r_{xy \cdot v} = \frac{r_{xy} - r_{xv} \cdot r_{yv}}{\sqrt{(1 - r_{xv}^2)(1 - r_{yv}^2)}}$$

Sind mehrere Variablen vorhanden, die einen Einfluß auf den Zusammenhang zweier Größen haben könnten, so ist es durch mehrfache schrittweise Benutzung der obigen Formel möglich, die Abhängigkeit einer Vielzahl von in Frage kommenden Variablen auszuschließen.

4. Mathematisch-statistische Auswertung des Untersuchungsgutes

Zur mathematisch-statistischen Auswertung wurde unser Krankengut nun unterteilt in Fälle mit und ohne biopsisch verifizierter Leberverfettung. Die zweite Gruppe stellt das Vergleichskollektiv dar. Wir erhielten 90 Fälle mit und 66 ohne Leberverfettung. Altersmäßig aufgeteilt ergab sich in beiden Gruppen ein Schwerpunkt bei 50-59 Jahren (Tab.1). Da beide Kollektive fast nur aus Männern bestanden, wurde das Geschlecht unberücksichtigt gelassen.

Die Ergebnisse der anamnestischen Erhebung und der klinisch-chemischen Untersuchungen wurden auf Lochkarten übertragen. Es handelte sich um 19 Befunde:

Alter	Life-Index	α_1 -Globuline
Gewicht	Rohrer-Index	α_2 -Globuline
Größe	Bilirubin	β -Globuline
Systol.Blutdruck	Gesamteiweiß	γ -Globuline
Diastol.Blutdruck	Albumine	Bromthaleintest
Bsg.		Tolbutamidtest
Broca-Index		T_3

Mit den Größen wurde elektronisch eine Korrelationsmatrix errechnet, d.h. es wurde jede Größe mit jeder anderen korreliert. Die Errechnung erfolgte mit einer IBM 7090 des Rechenzentrums in Darmstadt.

Aus dieser Übersichtsmatrix wurden sechs sachlich besonders interessierende Korrelationen näher untersucht. Dies sind die Beziehungen zwischen:

Alter
Gewicht
 β -Globulin
Bromthaleintest
 T_3
Systol. Blutdruck

Wir haben, um einen optischen Eindruck von den einzelnen Beziehungen der Größen untereinander zu bekommen, die Korrelationen graphisch dargestellt. Auf die Einzeichnung von Regressionsgeraden wurde verzichtet.

Die partiellen Korrelationen wurden nach den graphischen Tafeln von Koller bestimmt. Um eventuelle Abhängigkeitsverhältnisse zweier Variablen von anderen auszuschließen, wurden schrittweise alle übrigen Größen konstant gehalten.

Die Signifikanzprüfung der Korrelationen wurde mit Hilfe der Documenta Geigy (S.61) vorgenommen. In der Tafel wird mit dem sogenannten Freiheitsgrad (Fg) eingegangen. Der Freiheitsgrad errechnet sich für die einfachen Korrelationskoeffizienten aus der Zahl der Wertepaare minus 2. Bei den partiellen Korrelationskoeffizienten wird zusätzlich die Zahl der konstant gehaltenen Variablen in Abzug gebracht,

5. Resultate

Das Untersuchungsgut wurde wie folgt gruppiert:

A. Fälle mit bioptisch verifizierter Leberverfettung, 90 Patienten.

B. Fälle ohne bioptisch verifizierte Leberverfettung, 66 Patienten.
Diese Gruppe stellt das Vergleichskollektiv dar.

1. Tabelle 2 zeigt Durchschnittswerte und Varianzen des Alters und der chemischen Untersuchungswerte in beiden Gruppen. Die Anzahl der normalen und pathologischen Fälle und ihre prozentuale Verteilung auf Gruppe A und B bei β -Globulin, T_3 und Bromthaleintest ist ersichtlich aus Tabelle 3.

Beide Tabellen sollen einen Einblick in die Zusammensetzung und Verteilung innerhalb unserer beiden Kollektive vermitteln.

2. Tabelle 4 zeigt die einfachen und partiellen Korrelationen des Fettleber- und Vergleichskollektivs. Die Errechnung der partiellen Korrelationen wurde schrittweise bis zur Konstanthaltung aller jeweils übrigen Größen durchgeführt.

Abbildung 1-4 sollen mit Hilfe eines Oktaeders die aus Tabelle 4 ersichtlichen Korrelationen verdeutlichen.

Abbildung 5-10 zeigen die graphische Darstellung der Beziehungen zwischen denjenigen Größen, bei denen eine statistisch gesicherte oder auffällige Korrelation aufgetreten war. Daneben wurde als Vergleich die Beziehung zwischen denselben Größen der jeweils anderen Gruppe gestellt.

Bei den partiellen Korrelationen der Graphik und der Tabelle 4 handelt es sich jeweils um die Endstufe, d.h. um die Koeffizienten bei Konstanthaltung aller übrigen Variablen.

	mit Leber-Verfettung		ohne Leber-Verfettung		Summe
	Anzahl	%	Anzahl	%	
bis 29	5	5,6	5	7,6	10
30 - 39	12	13,3	11	16,7	23
40 - 49	13	14,4	16	24,2	29
50 - 59	52	57,8	27	40,9	79
60 und mehr	8	8,9	7	10,6	15
Summe	90	100,0	66	100,0	156

Tabelle 1: Verteilung der Fälle mit und ohne Leberverfettung auf Altersklassen.

Variablen	fettleber-Kollektiv		Vergleichs-Kollektiv	
	Durchschnittswert: $\bar{x}$	Varianz: s^2	Durchschnittswert: $\bar{x}$	Varianz: s^2
Alter	50,26	104,70	47,29	120,50
Gewicht	83,48	191,50	71,62	134,40
β -Globulin	14,06	38,96	12,53	25,44
T_3	1,29	2,98	2,98	1,35
Bromthalein-Test	9,76	784,30	3,29	128,50
Systol-Blutdruck	141,00	259,10	132,30	277,10

Tabelle 2: Durchschnittswerte($\bar{x}$) und Varianzen(s^2) der Kollektive mit und ohne Leberverfettung

		Fettleber-Kollektiv a. b. s.	%	Vergleichs-Kollektiv a. b. s.	%	Summe
<u>β-Globulin</u>	normal (9-13%)	28	31,1	41	62,1	69
	pathologisch (> 13%)	62	68,9	25	37,9	87
	Summe	90		66		156
<u>T₃</u>	normal (< 1,5)	26	28,9	58	87,9	84
	pathologisch ($\geq 1,5$)	64	71,1	8	12,1	72
	Summe	90		66		156
<u>Brom- thaleintest</u>	normal ($\leq 5\%$)	31	34,4	48	72,7	79
	pathologisch (> 5%)	59	65,6	18	27,3	77
	Summe	90		66		156

Unterschiede zwischen Fettleberkollektiv und Vergleichskollektiv bei β -Globulin, T₃ und Bromthaleintest gesichert ($P < 1\%$)

Tab. 3: Anzahl der normalen und pathologischen Fälle und ihre prozentuale Verteilung bei β -Globulin, Tolbutamid-Belastungstest (T₃-Wert) und Bromthaleintest.

Einfache und partielle Korrelationskoeffizienten in den Vergleichsgruppen.

	Alter	Gewicht	β -Globulin	T ₃	Bromthalein-Test	Systol-RR
Alter	1,000	- 0,266	0,162	0,186	- 0,019	0,043
	1,000	- 0,304*	0,218	0,224	- 0,051	- 0,044
Gewicht	0,024	1,000	0,097	0,143	0,392*	0,167
	- 0,070	1,000	0,024	0,138	0,307*	0,067
β -Globulin	0,006	0,270	1,000	- 0,033	0,288*	0,163
	- 0,094	- 0,101	1,000	- 0,152	0,268*	0,168
T ₃	0,223	0,401*	0,295	1,000	0,024	0,363*
	0,180	0,318*	0,290	1,000	- 0,041	0,352*
Bromthalein-Test	0,073	0,022	0,013	0,078	1,000	0,117
	- 0,135	- 0,023	- 0,037	0,079	1,000	0,011
Systol-RR	0,556*	0,042	0,116	0,209	- 0,020	1,000
	0,545*	0,011	0,104	0,140	0,006	1,000

Tabelle 4

Bei der Errechnung der partiellen Korrelationskoeffizienten wurden alle übrigen Größen konstant gehalten.

In der rechten oberen Hälfte der Tabelle stehen die Korrelationskoeffizienten des Kollektivs mit Leberverfettung, in der linken unteren Hälfte die des Vergleichskollektivs.

Statistisch gesicherte und auffällige Korrelationskoeffizienten sind mit einem * versehen.

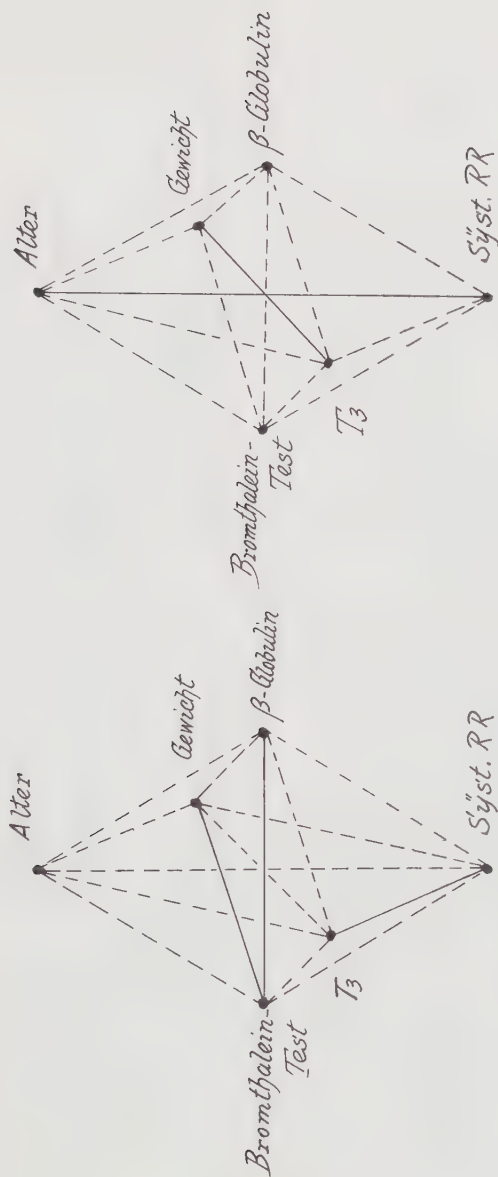


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 1 (Kollektiv mit Leberverfettung) und Abb. 2 (Vergleichskollektiv) zeigen eine räumliche Darstellung der einfachen Korrelationen.
 Ausgezogene Linien zwischen zwei Werten bedeuten eine statistisch gesicherte oder auffällige Korrelation. Bei den gestrichelten Linien zwischen zwei Werten sind die Korrelationen statistisch nicht gesichert.

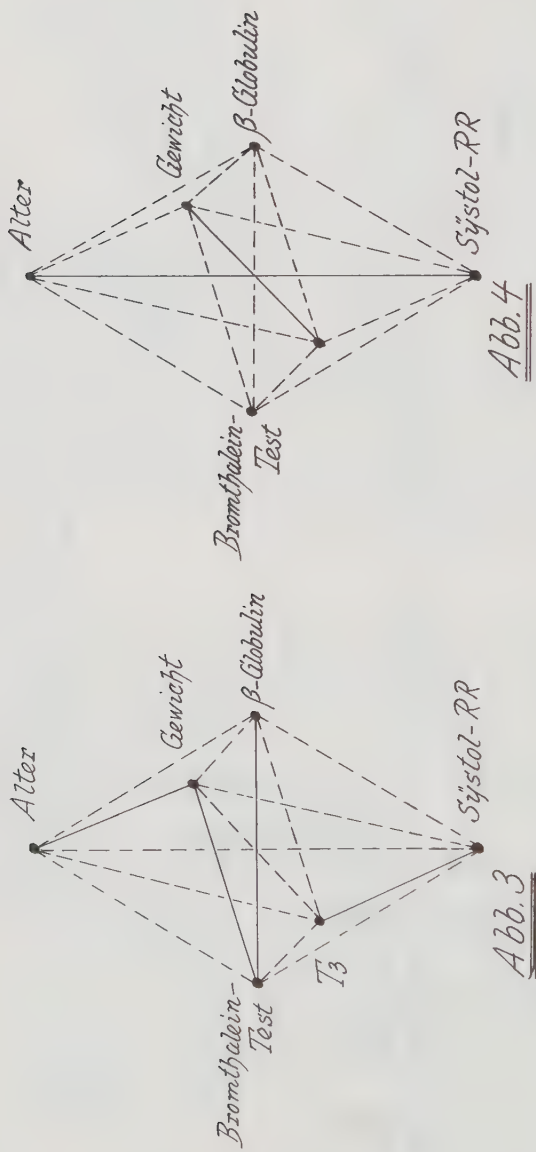


Abb. 3 (Kollektiv mit Leberverfettung) und Abb. 4 (Vergleichskollektiv) stellen räumlich die partiellen Korrelationen dar; alle jeweils übrigen Variablen wurden konstant gehalten.

Ausgezogene Linien zwischen zwei Werten bedeuten eine statistisch gesicherte oder statistisch auffällige Korrelation.
Bei den gestrichelten Linien zwischen zwei Werten sind die Korrelationen statistisch nicht gesichert.

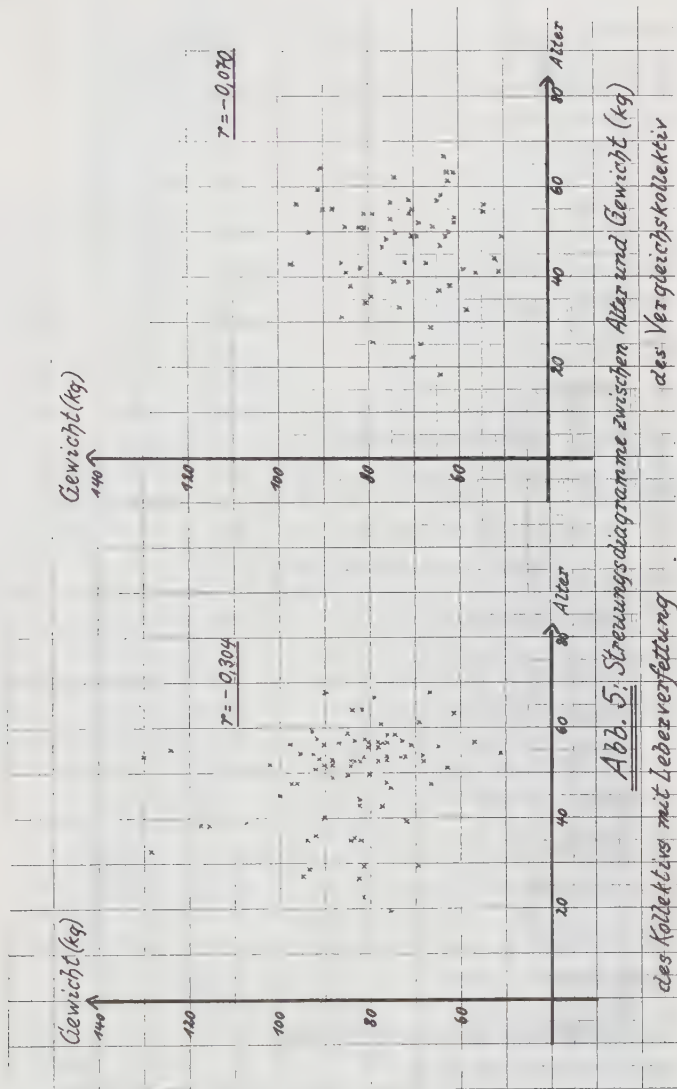


Abb. 5: Streuungsdiagramme zwischen Alter und Gewicht (kg)
des Kollektives mit Leberverfettung des Vergleichskollektiv

Es wurden zusätzlich die partiellen Korrelationskoeffizienten unter Konstanthaltung von vier Variablen angegeben.
Der partielle Korrelationskoeffizient im Kollektiv mit Leberverfettung ist statistisch gesichert, im Vergleichskollektiv aber nicht.

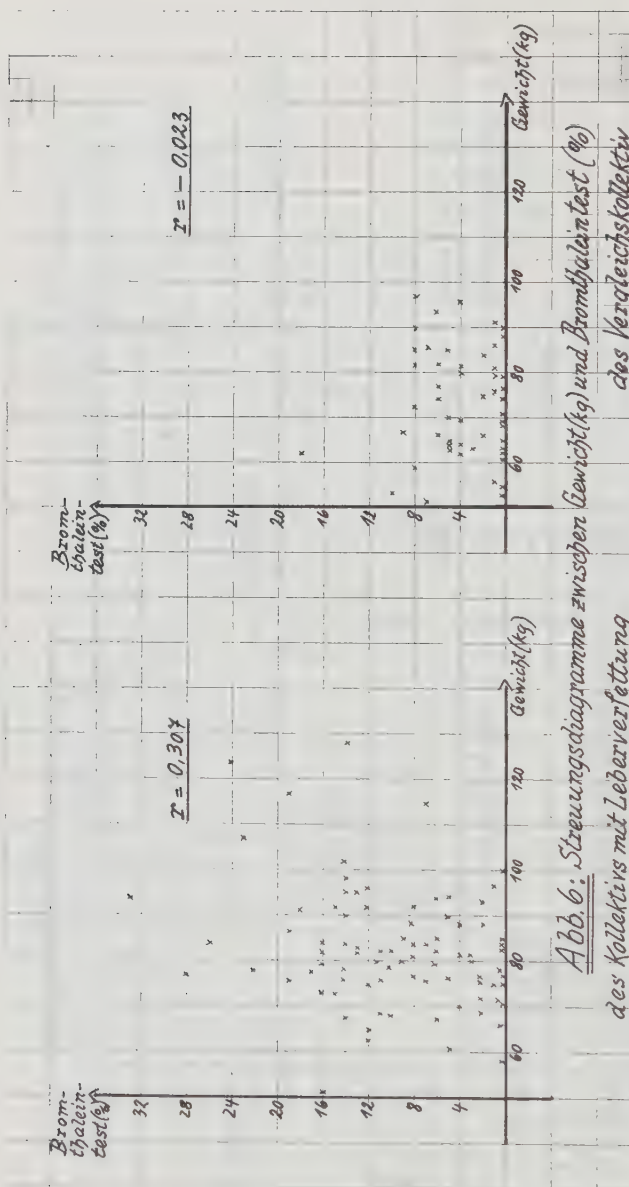


Abb. 6: Streuungsdiagramme zwischen Gewicht (kg) und Bromchalcin-test (%)
des Kollektivs mit Leberverfettung

Es wurden zusätzlich die partiellen Korrelationskoeffizienten unter Konstanthaltung von vier Variablen angegeben.
Der partielle Korrelationskoeffizient im Kollektiv mit Leberverfettung ist statistisch gesichert, im Vergleichskollektiv aber nicht.

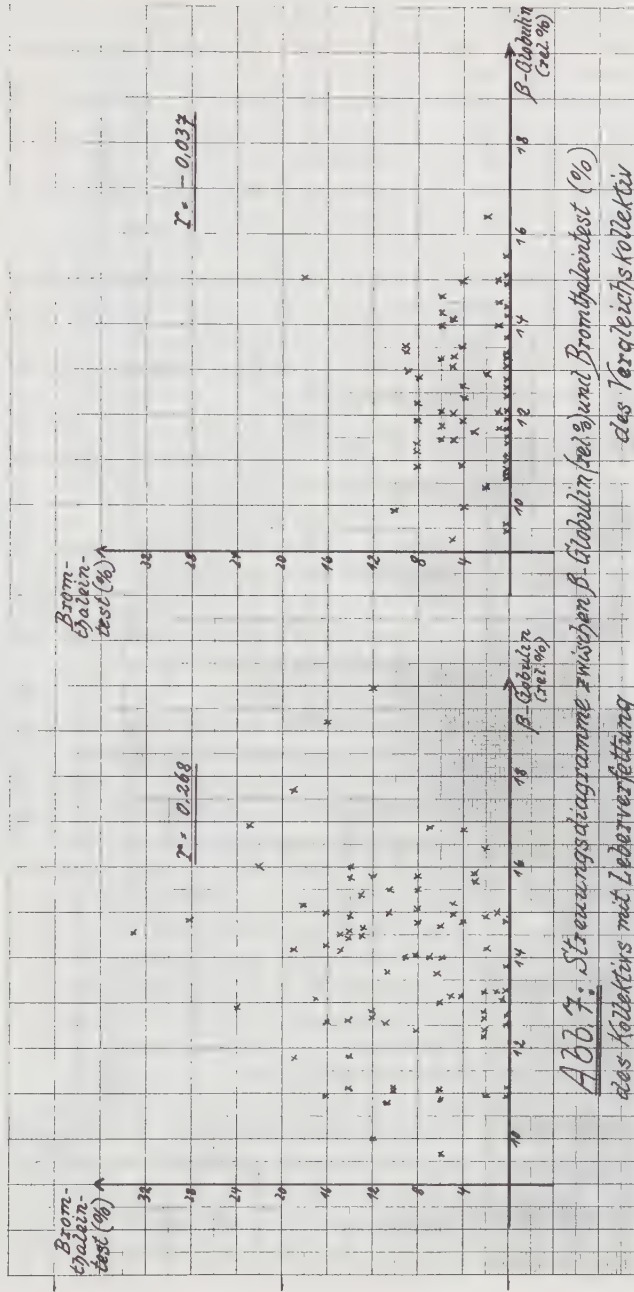


Abb. 7: Streuungsdiagramme zwischen β -Globulin rel. % und Bromidealest (%) des Vergleichs kollektiv des Kollektivs mit Leberverfettung

Es wurde zusätzlich der partielle Korrelationskoeffizient unter Konstanzhaltung von vier Variablen angegeben.
Der partielle Korrelationskoeffizient im Kollektiv mit Leberverfettung ist statistisch auffällig, im Vergleichskollektiv weder statistisch auffällig noch signifikant.

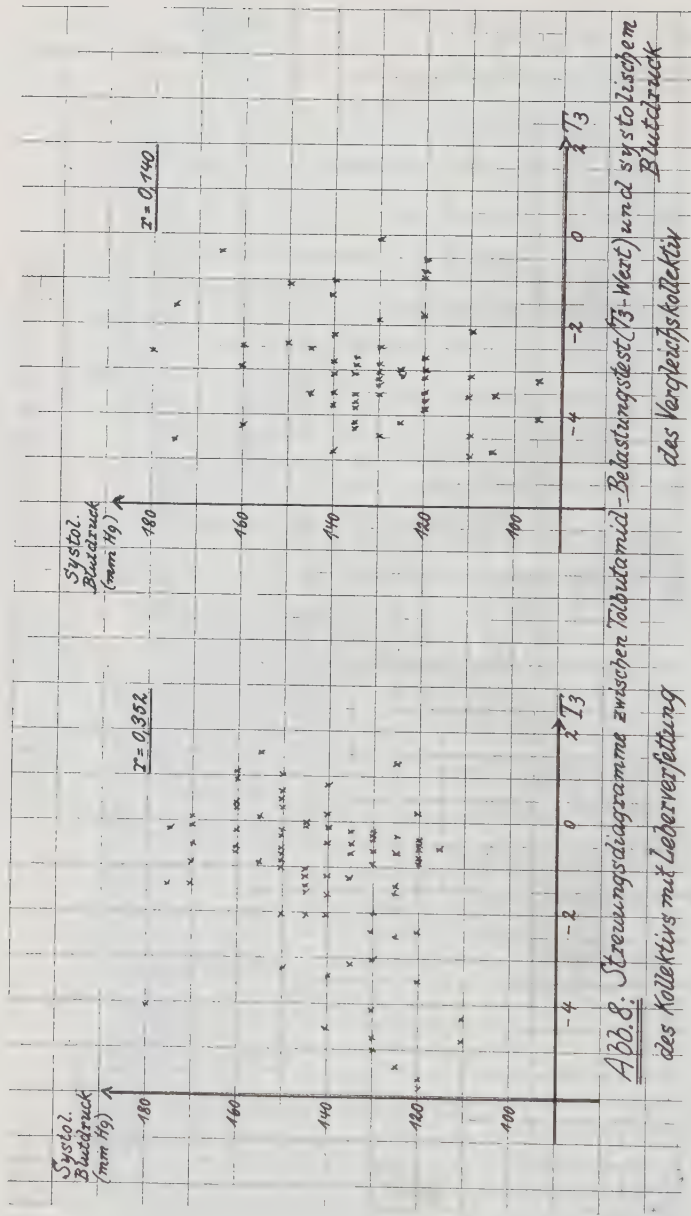
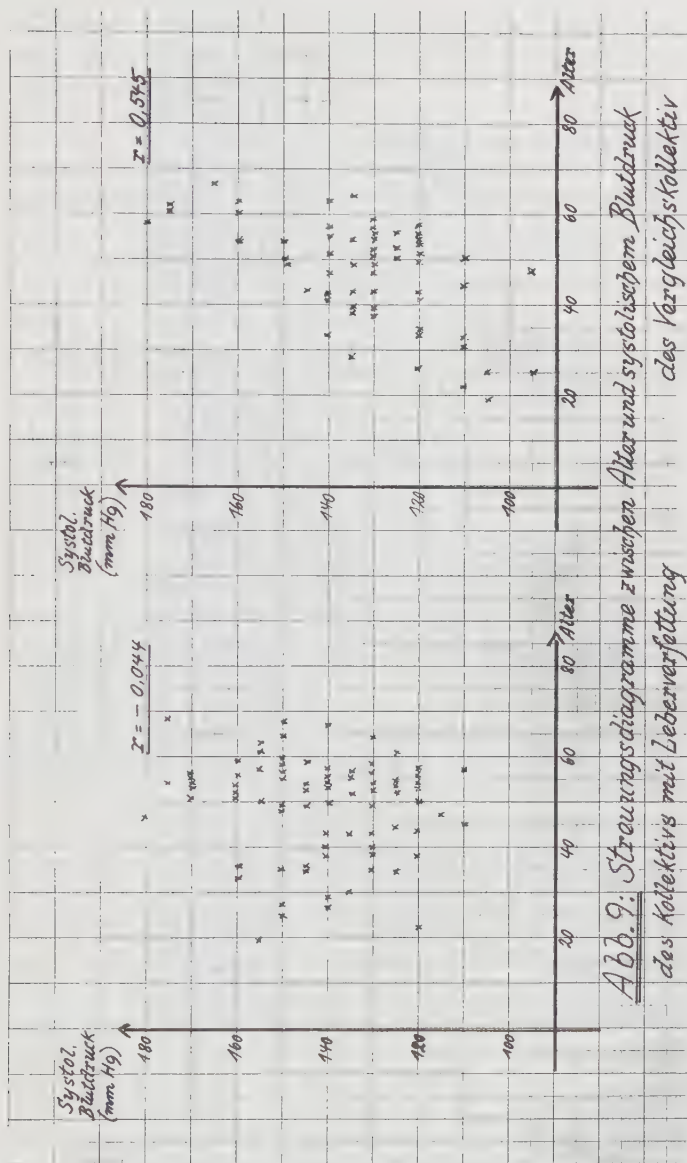


Abb. 8: Streuungsdiagramm zwischen Tobutamid-Belastungstest (3-Wert) und systolischem Blutdruck

Es wurde zusätzlich der partielle Korrelationskoeffizient unter Konstanthaltung von vier Variablen angegeben.
Der partielle Korrelationskoeffizient im Kollektiv mit Leberverfettung ist statistisch gesichert, im Vergleichskollektiv aber nicht.



Es wurde zusätzlich der partielle Korrelationskoeffizient unter Konstanthaltung von vier Variablen angegeben.
Der partielle Korrelationskoeffizient im Vergleichskollektiv ist statistisch gesichert, im Kollektiv mit Leberverfettung aber nicht.

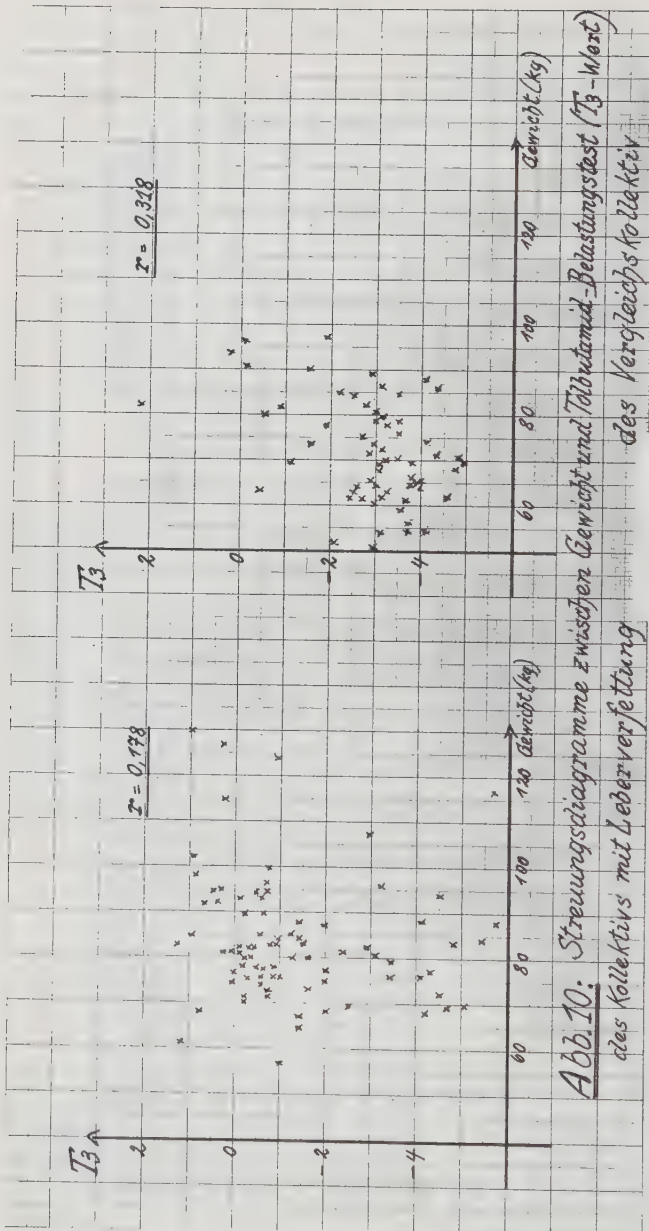


Abb. 10: Streuungsdiagramme zwischen Gewicht und TB - Wert des Vergleichs Kollektiv

Es wurde zusätzlich der partielle Korrelationskoeffizient unter Konstanthaltung von vier Variablen angegeben.
 Der partielle Korrelationskoeffizient im Vergleichskollektiv ist statistisch auffällig, im Kollektiv mit Leberverfettung aber weder statistisch auffällig noch signifikant.

Es ergeben sich im Fettleberkollektiv folgende signifikante bzw. statistisch auffällige Beziehungen:

- a. eine partielle Korrelation zwischen Alter und Gewicht. Das Vorzeichen ist negativ (Tab.4, Abb.2, 5), d.h. je älter der Patient ist, desto geringer wird sein Gewicht.
- b. eine einfache und partielle Korrelation zwischen Gewicht und Bromthaleintest. Die Beziehung ist positiv (Tab.4, Abb.1, 3, 6), d.h. mit steigendem Gewicht erhöht sich auch der Bromthaleintest.
- c. eine einfache statistisch signifikante und partielle auffällige positive Korrelation zwischen β -Globulin und Bromthaleintest (Tab.4, Abb.1, 3, 7).
- d. eine einfache und partielle Korrelation zwischen T_3 und systolischem Blutdruck (Tab.4, Abb.1, 3, 8). Die Beziehung ist positiv.

Es ergeben sich im Vergleichskollektiv folgende signifikante bzw. statistisch auffällige Beziehungen:

- a. eine einfache und partielle Korrelation zwischen Alter und systolischem Blutdruck (Tab.4, Abb.2, 4, 9). Die Beziehung ist positiv.
- b. eine einfache statistisch signifikante und partielle auffällige Korrelation zwischen Gewicht und T_3 (Tab.4, Abb. 2, 4, 10). Die Beziehung ist positiv.

Damit erscheinen die statistisch gesicherten Beziehungen, die im Fettleberkollektiv auftreten, nicht im Vergleichskollektiv und umgekehrt.

Bislang wurden nur die Endstufen der partiellen Korrelationen betrachtet. Zwischen dem einfachen und partiellen Endkoeffizienten liegen viele Werte, da schrittweise immer eine Größe mehr, und bei Konstanthaltung mehrerer diese in allen möglichen Kombinationen konstant gehalten werden. Weisen nun der einfache und der partielle Endkoeffizient eine große Differenz auf, so kann aus den vielen dazwischenliegenden Werten unter Umständen ersichtlich sein, welche Untersuchungsgröße einen starken Einfluß auf eine Beziehung im Sinne eines Anstiegs oder Abfalls des Koeffizienten ausübt.

Wir haben nur zwei statistisch gesicherte bzw. auffällige Beziehungen herausgegriffen, die einen sehr starken Abfall in der Entwicklung zu der End-

stufe der partiellen Koeffizienten aufweisen (Tab.5, 6); denn es ist sehr schwierig, innerhalb dieser Schwankungen eine Grenze festzusetzen, ab welcher Differenz es möglich ist, Rückschlüsse daraus zu ziehen. Weiterhin ist zu bemerken, daß diese Schwankungen zwar eine allgemeine Richtungstendenz zum erhöhten oder erniedrigten partiellen Endkoeffizienten aufweisen können, zwischendurch aber immer wieder Werte erscheinen, die in diese Linie nicht oder nur sehr wenig hineinpassen.

Aus diesen Schwierigkeiten ist zu ersehen, daß die folgende Auswertung nur einen Versuch darstellen kann, aus den vielen Kombinationen der Konstanthaltung, die zum partiellen Endkoeffizienten führen, eine unter Umständen mögliche Aussagekraft hervorzuheben.

- a. Beziehung zwischen Gewicht und Bromthaleintest im Fettleberkollektiv (Tab.5):

Überall dort, wo Alter und β -Globulin gemeinsam konstant gehalten werden, ist ein starker Abfall zu verzeichnen, d.h. durch diese Größen wird eine starke Beziehung vorgetäuscht, die in Wirklichkeit nicht besteht.

- b. Beziehung zwischen Gewicht und T_3 im Vergleichskollektiv (Tab.6):

Hier ist ersichtlich, daß allein β -Globulin einen starken Abfall der partiellen Koeffizienten hervorruft.

Bei den anderen Korrelationen sind keine oder nur kaum hervorstechende Merkmale in der Entwicklung vom einfachen zum partiellen Koeffizienten, bei dem alle Variablen konstant gehalten sind, zu bemerken.

Einfacher Korrelationskoeffizient	partielle Korrelationskoeffizienten unter Konstanthaltung von:			
	einer -	zwei -	drei -	vier Variablen
	$r_{ade} = 0,392$	$r_{ade \cdot a} = 0,399$ $r_{de \cdot ae} = 0,313$	$r_{de \cdot aad} = 0,310$	$r_{de \cdot aedf} = 0,307$
	$r_{ade \cdot c} = 0,382$	$r_{de \cdot ad} = 0,393$	$r_{da \cdot adf} = 0,384$	
	$r_{ade \cdot d} = 0,394$	$r_{de \cdot af} = 0,405$	$r_{de \cdot acf} = 0,307$	
	$r_{ade \cdot f} = 0,380$	$r_{de \cdot cd} = 0,387$	$r_{ae \cdot cdf} = 0,377$	
		$r_{de \cdot cf} = 0,375$		
		$r_{de \cdot df} = 0,373$		

a = Alter

d = Gewicht

c = β -Globulin

d = Tolbutamid-Belastungstest (T_3) e = Bromthalein-Test f = Systol. Blutdruck

Tab. 5: Korrelationskoeffizienten der Beziehung
Gewicht-Bromthaleintest im Kollektiv mit Leberverfettung.

Einfacher Korrelationskoeffizient	partielle Korrelationskoeffizienten unter Konstanthaltung von:			
	einer -	zwei -	drei -	vier Variablen
	$r_{dad} = 0,401$	$r_{dad \cdot a} = 0,406$ $r_{da \cdot ac} = 0,323$	$r_{da \cdot ace} = 0,320$	$r_{da \cdot acef} = 0,318$
	$r_{dad \cdot c} = 0,351$	$r_{da \cdot ae} = 0,402$	$r_{da \cdot aef} = 0,396$	
	$r_{dad \cdot e} = 0,401$	$r_{da \cdot af} = 0,401$	$r_{da \cdot acf} = 0,319$	
	$r_{dad \cdot f} = 0,400$	$r_{da \cdot ce} = 0,348$	$r_{da \cdot cef} = 0,347$	
		$r_{da \cdot cf} = 0,350$		
		$r_{da \cdot ef} = 0,399$		

a = Alter

d = Gewicht

c = β -Globulin

d = Tolbutamid-Belastungstest (T_3) e = Bromthalein-Test f = Systol. Blutdruck

Tab. 6: Korrelationskoeffizienten der Beziehung
Gewicht-Tolbutamid-Belastungstest (T_3 -Wert) im
Vergleichskollektiv.

6. Diskussion

Wir haben mit Hilfe der Korrelationsrechnung einige statistisch gesicherte Beziehungen erhalten, ohne eine vorherige Vermutung über eventuelle Zusammenhänge, die Schlüsse auf Veränderungen von Untersuchungsergebnissen bei Steatosis hepatis als Vorstufe des klinisch erfaßbaren Diabetes mellitus zulassen würden, angestellt zu haben. Diese auf den ersten Blick positiven Ergebnisse dürfen aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß sie unter Umständen durch irgendwelche Einflüsse der Materialselektion oder Beziehungen über bisher nicht berücksichtigte Variablen zustande gekommen sein könnten. D.h. jedes Ergebnis muß geprüft werden, inwieweit sich der Koeffizient verschieben würde, wenn die Zusammensetzung des Materials z.B. in bezug auf die Altersverteilung eine Änderung erfährt, und ob es irgendwelche Faktoren geben könnte, die einen großen Einfluß auf die Beziehungen haben, in der Errechnung der partiellen Koeffizienten aber im Rahmen der Untersuchung nicht berücksichtigt worden sind.

In der statistisch gesicherten Beziehung Alter - Gewicht im Fettleberkollektiv ist auf den ersten Blick unverständlich, warum mit steigendem Alter das Gewicht abnimmt. In Abbildung 5 fällt auf, daß in der Zeitspanne zwischen zwanzig und vierzig Jahren viele Patienten für ihr Alter ein viel zu hohes Gewicht haben. Hier müssen wir berücksichtigen, daß erstens Patienten - falls es jüngere waren - vorwiegend mit starker Adipositas ausgewählt wurden, um an ihnen eventuelle Zusammenhänge zwischen Steatosis hepatis, vordiabetischer Phase und Fettleibigkeit untersuchen zu können, und daß zweitens das Alter des größeren Teiles der Fälle mehr im Bereich des 5. und 6. Dezenniums liegt, wo allmählich das menschliche Gewicht reduziert wird (14). Durch die Erhöhung des durchschnittlichen Gewichtes der Fälle unter 50 Jahren und dem physiologischen Gewichtsabfall im Alter ist ein negativer Korrelationskoeffizient bei unserem Krankengut verständlich. Dieses Resultat hat keine Allgemeingültigkeit, da sein Entstehen auf einer Materialselektion beruht.

Im Vergleichskollektiv fallen die beim Fettleberkollektiv wirksamen Selektionsfaktoren nicht so sehr ins Gewicht. Es läßt sich hier jedoch auch keine zu erwartende positive Korrelation zwischen Alter und Gewicht statistisch nachweisen, was vermutlich daran liegt, daß aus der Gesamtskala aller Alterswerte nur der Ausschnitt von 20 - 60 Jahren herausgegriffen wurde.

Die Beziehung Gewicht - Bromthaleintest könnte zeigen, daß bei Erhöhung des Gewichtes die Leber immer mehr die Fähigkeit verliert, Bromsulphalein auszuschcheiden.

Nach neueren Untersuchungen gibt es zwei Gründe der Fetteinlagerung in das Leberparenchym: zum ersten durch übermäßigen Eßgenuß und falsche Nahrungszusammensetzung bei Alkoholmißbrauch, zum zweiten durch eine diabetische Stoffwechsellaage als primär metabolische Noxe (19, 28, 34, 37, 41, 42, 48, 55). Als Begleiterscheinung für die zweite Voraussetzung, die zu einer Leberverfettung führt, ist eine allgemeine Adipositas anzusehen, die als eine endogene Mastsucht gedeutet wird, hervorgerufen durch einen in dieser Phase bedingten chronisch funktionellen Hyperinsulinismus (6, 10, 11, 26, 49). Auch Fettleberfälle, hervorgerufen durch übermäßigen Eßgenuß mit Alkoholmißbrauch zeigen als Begleiterscheinung ein für ihr Alter zu hohes Gewicht (Heckmann).

Da also Patienten mit einer Steatosis hepatis häufig auch ein erhöhtes Gewicht aufweisen, die Leber aber bekanntermaßen durch Fetteinlagerung Insuffizienzerscheinungen zur Folge haben kann, wäre unsere statistisch gesicherte Beziehung auf diese Weise erklärbar.

Als zweiter einflußreicher Faktor ist bei unserem Kollektiv mit einer Hauptalterskonzentration im 5. und 6. Dezennium die altersmäßige Einschränkung der Leberfunktion zu beachten, die nach Nöcker und Bürger (5, 38) zu einer Verminderung des Proteinspiegels im Blut führt. Dabei werden die Albumine, die als Vehikel des Bromsulphaleins (38) angesehen werden, vermindert (54). Somit kommt es zu einer Verzögerung der Absorptions- und Konjugationsphase innerhalb der Leber, mit anderen Worten zu einem längeren Verweilen des Bromsulphaleins im Blut (38).

Diese Tatsache ließe eine positive Beziehung zwischen Alter und Bromthaleintest erwarten, die in unserem Kollektiv aber nicht auftritt. Unsere Ergebnisse: negative Beziehung zwischen Alter und Gewicht, hervorgerufen durch die Übergewichtigkeit der jüngeren Patienten unserer Selektion und eine positive zwischen Gewicht und Bromthaleintest lassen eine unter Umständen mögliche Deutung zu. Denn infolge der Übergewichtigkeit unserer jüngeren Patienten muß auch der Bromsulphaleintest steigen, infolge des Absinkens des Gewichts im Alter, wie es unser Kollektiv aufweist, aber abnehmen, was dadurch etwas gebremst wird, daß die Leber im Alter Insuffizienzerscheinungen zeigt. Somit kommt es zu einem gewissen Ausgleich zwischen jüngerem und älterem Teil unseres Kollektivs, was eine nicht gefundene statistisch gesicherte Beziehung zwischen Alter und Bromthaleintest unter Umständen erklären läßt.

Die Beziehung Bromthaleintest - β -Globulin im Fettleberkollektiv könnte besagen, daß bei fortschreitender Verminderung der Resorption von Bromsulphalein

aus dem Blut bei Fällen mit Leberverfettung infolge der oben erwähnten Insuffizienzerscheinungen es zu einer steigenden Vermehrung der β -Globulin-Konzentration im Blut kommt. Hier kann die Korrelation nur eine Deutung erfahren, wenn man sie durch Überbrückung einer Vielzahl von Schlußfolgerungen zu erklären versucht. Diese Schlußfolgerungen bergen aber die Gefahr in sich, daß sie zwar vom klinischen Gesichtspunkt her und auf Grund unserer Ergebnisse vertretbar, auf die Gesamtheit aller Patienten aber noch lange nicht anwendbar sind.

Untersuchungen von Gofmann, Lindgren, Elliot und Scheurlen (15, 45) haben gezeigt, daß arteriosklerotische Veränderungen oft mit einer Vermehrung der Lipoproteide und damit der α_2 - und β -Globuline einhergehen. Da nun speziell in unserem Krankengut vorwiegend Patienten vorliegen, die durch eine veränderte Stoffwechsellage im Sinne eines latenten oder manifesten Diabetes mellitus gekennzeichnet sind, so können wir aus der klinischen Erfahrung heraus darauf schließen, daß sie auch vermehrt arteriosklerotische Veränderungen aufweisen. Die so veränderte Stoffwechsellage läßt nach unseren Ergebnissen Schlüsse auf das Vorhandensein einer Leberverfettung und damit einer Erhöhung des Gewichts zu. Da nun unser Kollektiv eine positive Beziehung zwischen Gewicht und Bromthaleintest aufweist, wäre hiermit der Kreis geschlossen, der die Aussage zuläßt, daß mit steigendem Bromthaleintest der β -Globulin-Spiegel erhöht wird.

Auch die Beziehung systolischer Blutdruck - Tolbutamid-Belastungstest (T_3 -Wert) im Fettleberkollektiv kann nicht aus sich heraus erklärt werden. Sie wird ebenso durch übergeordnete Einflüsse hervorgerufen.

Da eine Begleiterscheinung des Diabetes mellitus die Arteriosklerose ist - nach Hamperl sterben 70% der Diabetiker an arteriosklerotischen Komplikationen -, die Arterien aber durch die Arteriosklerose ihre Elastizität verlieren und sich damit der Blutdruck erhöht, wird es verständlich, daß mit steigendem T_3 -Wert, einem Maß für den Grad der Tendenz in Richtung zum Diabetes mellitus, auch der systolische Blutdruck steigt.

Im Vergleichskollektiv besteht diese Korrelation nicht. Diese Tatsache weist darauf hin, daß die Beziehung nur für Patienten mit einer Leberverfettung zutreffen kann, nicht aber für Stoffwechselgesunde.

Auf den ersten Blick wäre im Fettleberkollektiv noch eine statistisch gesicherte Beziehung zwischen Alter und systolischem Blutdruck zu erwarten, wie sie im Vergleichskollektiv aufgetreten ist. Bedenken wir aber, daß, wie oben

schon erwähnt, in der Zeitspanne zwischen 20 und 50 Jahren vorwiegend Patienten ausgewählt worden sind, die in bezug auf ihr Alter ein höheres Gewicht aufweisen, dieser Umstand aber Vermutungen auf die Elastizitätsbeschaffenheit der großen Arterien zuläßt, so ist auch dieses Phänomen auf eine für diese Korrelation ungünstige Verschiebung innerhalb des Kollektivs zurückzuführen.

Das Vergleichskollektiv weist eine einfache statistisch signifikante Beziehung zwischen Gewicht und Tolbutamid-Belastungstest (T_3 -Wert) auf. Innerhalb der Berechnung der partiellen Korrelation erleidet sie bei Konstanthaltung von β -Globulin einen starken Abfall, so daß wir nur noch von statistisch auffällig sprechen können. Sehen wir den Einfluß von β -Globulin als einen Hinweis auf die steigende Arteriosklerose bei zunehmendem Alter - das Alter der Fälle im Vergleichskollektiv liegt vorwiegend in der Zeitspanne zwischen 30 und 50 Jahren; man kann also, wenn auch nicht statistisch gesichert, von steigendem Gewicht bei zunehmendem Alter sprechen -, so würde das einen Einfluß des T_3 -Wertes, mit dem das veränderte Stoffwechselgeschehen erfaßt ist, auf die Arteriosklerose erkennen lassen; d.h. die Arteriosklerose würde durch eine latent-diabetische und diabetische Stoffwechsellage hervorgerufen werden. Da die Korrelation aber nur statistisch auffällig ist, können diese Rückschlüsse nur als Vermutung aufgefaßt werden, die einer näheren Untersuchung bedürfen.

7. Zusammenfassung

Mit sechs Ergebnissen der anamnestischen Erhebung und der klinisch-chemischen Untersuchungen (Alter, Gewicht, Beta-Globulin, Tolbutamid-Belastungstest (T_3 -Wert), Bromthaleintest, systolischer Blutdruck) von 156 Patienten, bei denen eine Leberbiopsie durchgeführt war, die eine Einteilung in Fälle mit und ohne Leberverfettung (Vergleichskollektiv) zuließ, ist elektronisch eine Korrelationsrechnung durchgeführt worden, in der jede Größe mit jeder anderen korreliert wurde. Zur Ausschaltung eventueller Abhängigkeitsverhältnisse untereinander errechnete man außerdem für diese Größen die partiellen Korrelationen.

Es ergaben sich im Fettleberkollektiv statistisch gesicherte Beziehungen zwischen:

Alter	-	Gewicht
Gewicht	-	Bromthaleintest
Tolbutamid-Belastungstest (T_3)	-	systol. Blutdruck

und eine statistisch auffällig Korrelation zwischen
Beta-Globulin - Bromthaleintest,
im Vergleichskollektiv eine statistisch gesicherte Korrelation zwischen
Alter - systolischem Blutdruck
und eine statistisch auffällige Korrelation zwischen
Gewicht - Tolbutamid-Belastungstest (T_3).

Die Bedeutung dieser Ergebnisse, die unter anderem von Materialelektion und nicht berücksichtigten Variablen beeinflusst sein können, wurde unter Zugrundelegung der korrelationsstatistisch erhaltenen Daten im Hinblick auf die aktuelle Literatur diskutiert.

D. LITERATURANGABEN

1. Baier, H., Knick, B., Emden, A. v. d., Ruckes, H.:
Fettleber, Fettsucht und lat. Diabetes.
Med. Welt 35: 1813-22, 1964
36: 1861-64, 1964
2. Baier, H., Rother, F., Bauer, H.:
Leberbiopsische Befunde bei verschiedenen Befunden von Diabetes mellitus.
Münch. med. Wschr. 107: 89-94, 1965
3. Baier, H., Rother, F., Bauer, H., Knick, B.:
Leberbiopsische Befunde bei verschiedenen Formen von Diabetes mellitus.
Münch. med. Wschr. 107: 89-94, 1965
4. Bloom, W. L.:
Inhibition of salt excretion by carbohydrate.
Arch. Intern. Med. 109: 26-32, 1962
5. Bürger, M.:
Altern und Krankheit.
Thieme, Leipzig 1954
6. Conn, J. W., Fajans, S. S.:
The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states.
J. Clin. Endocr. 21: 371-86, 1961
7. Creutzfeldt, W., Schmitt, H., Richert, J., Kaiser, K.:
Hepatitis transmissions over a period of 10 years by a blood donor with post-hepatitis liver cirrhosis.
Dtsch. Med. Wschr. 87: 89-94, 1962
8. Dittrich, H., Seifert, E., Hölbel, I.:
Über das Verhalten des Eisens bei der Steatose der Leber.
Wien. Z. Inn. Med. 45: 452-5, 1965
9. Erb, W.:
Electrophoresis studies of lipoproteins with the Swahn method and description of a method for absolute evaluation of the lipogram.
Acta Hepato-Splen. 8: 205, 1961

10. Fajans, S.S., Conn, J.W.:
Comments on the cortisone-glucose tolerance test.
Diabetes 10: 63-7, 1961
11. Fajans, S.S., Conn, J.W.:
Vortrag 4^e Congrès de la Féd.Internat. du Diabète, Genève 1961
12. Freudenberg, K.:
Grundriß der med. Statistik.
Schattauer, Stuttgart 1962
13. Gamble, J.L.: Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extra-cellular Fluid.
Cambridge, Mass. (USA) 1954
14. Geigy, J.R.:
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen; Basel 1960
15. Gofmann, J.W., Lindgren, F.T., Elliot, H.A.:
Ultracentrifugal composition of normal rabbit serum.
J.Biol.Chem. 182: 1-4, 1950
16. Gros, H., Mühler, E.:
Ätiologie und klin.Befunde der Fettleber.
Med,Klin. 60: 125-9, 1965
17. Hamperl, H.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
Springer, Berlin 1960
18. Hartmann, F.:
Die Leberverfettung und das Wesen des lipotropen Effektes. In:
E.Wildhirt: Fortschritte der Gastroenterologie.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1960
19. Hartmann, F.:
On the pathology of fatty liver.
Acta Hepatosplen. 10: 3-18, 1963
20. Hartmann, G., Widmer, L.K., Creux, G., Greensher, A., Kaufmann, Z.:
Serum lipids in 1900 employed men: relation to body weight, constitution and blood pressure. Basel study.
Z.Kreislaufforsch. 52: 425-38, 1963

21. Heilmeyer, L.:
Lehrbuch der Inneren Medizin.
Springer, Berlin 1961
22. Hoff, F.:
Klinische Physiologie und Pathologie.
Thieme 1962
23. Kalk, H.:
On the fatty liver in men with special reference to diabetes.
Schweiz. Med. Wschr. 89: 1117-21, 1959
24. Kalk, H.:
Fettleber und Diabetes.
Dtsch. Med. Wschr. 84: 1898-1903, 1959
25. Kalk, H.:
Zur Therapie der Fettleber; 3. Bad Mergentheimer Stoffwechsel-
tagung 1964, Stuttgart 1965
26. Kalk, H.:
On the relation between fatty liver and diabetes.
Dtsch. Med. Wschr. 84: 1898-1901, 1959
27. Karam, J.H., Grodsky, G.M., Forsham, P.H.:
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured
by immuno-chemical assay.
J. Amer. Diet. Ass. 12: 187-204, 1963
28. Klatskin, G., Krehl, W.A., Conn, H.O.:
Changes in the rat's liver following prolonged ingestion of alcohol.
J. Exp. Med. 100: 605-14, 1954
29. Knick, B., Heckmann, K., Lange, H.-J.:
Latent-diabetische Situation bei Fettleberkranken. Vortrag 22. Ta-
gung Dtsch. Ges. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten,
Wiesbaden 1964
Z. Gastroenterol., Suppl. 104: 196, 1965
Dtsch. Med. Wschr. 90: 1286, 1965
30. Knick, B.:
Klinik und Therapie der Fettleber. 16. Ärztlicher Fortbildungskurs,
Bad Kissingen 1965; Medicus, Berlin 1965

31. Knick, B., Lange, H.-J.:
Vermehrte Informationsausnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamid-Tests.
Klin. Wschr. 43: 215-20, 1965
32. Knick, B., Lange, H.-J.:
Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Auswertungsverfahren des Tolbutamid-Tests.
Med. Klin. 59: 1975-78, 1964
33. Koller, S.:
Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Steinkopff, Darmstadt 1953
34. Lieber, C.S., Davidson, C.S.:
Some metabolic effects of ethyl alcohol.
Amer. J. Med. 33: 319-27, 1962
35. Mehnert, H.:
Prädiabetes.
Dtsch. Med. Wschr. 89: 688-92, 1964
36. Müller-Seifert:
Taschenbuch der med.-klin. Diagnostik.
Bergmann, München 1962
37. Nakamura, T., Nakamura, S., Sugawara, K., Katakura, Y., Isono, T., Suzuki, T., Kaneko, T.:
Liver biopsy and liver function tests in alcoholics.
Tohoku J. Exp. Med. 67: 105-13, 1958
38. Nöcker, J.:
Alterspathomorphose der Bluteiweißkörper.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60: 865, 1954
39. Oberdisse, K., Blank, Hüter, K.:
Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40: 446, 1962
40. Pfannzagl, J.:
Allgemeine Methodenlehre der Statistik.
de Gruyter, Berlin 1960

41. Popper, H.:
Morphologic and biochemical aspects of fatty liver.
Acta Hepatosplen. 8: 279-92
42. Popper, H., Szanto, P.B.:
Fatty liver with hepatic failure in alcoholics.
J. Mount Sinai Hosp. New York 24: 1121-31, 1957
43. Randle, J.P.:
Free fatty and insulinresistent Diabetes.
Symposium on Fat Metabolism, N.Y. Academy of Science,
New York 1964
44. Schaffner, F.:
Pathologie der Fettleber.
Med.Klin. 57: 857-62, 1962
45. Scheurlen, P.G.:
Die zeitliche und qualitative Dynamik der experimentellen Dys-
proteinämie.
Plasma (Milano) 2: 209, 1954
46. Scheurlen, P.G.:
Zur allgemeinen klinischen Bedeutung von Serumeiweißveränderun-
gen, besonders des α_2 - und β -Globulins.
Z.Klin.Med. 152: 500, 1955
47. Schliack, V.:
Prädiabetische Stadien und frühe Erkennung des Diabetes.
C.R. 4^e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1961,
vol.I, p.191-203
48. Schon, H., Krause, U., Elster, K.:
The fatty acid pattern of the human liver in a state of fatty de-
generation.
Klin.Wschr. 41: 743-9, 1963
49. Schwarz, J., Weinges, K.F.:
Das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Blut bei Patienten
mit einem Cushing-Syndrom während einer Glucose-Doppelbela-
stung.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 68: 289-309, 1962

50. Teubner:

Welche Aussagekraft hat der Bromthaleintest?, aus: Fragen aus der Praxis.

Dtsch.Med.Wschr. 90: 1541, 1965

51. Unger, E. A.; Madison, L.:

Tolbutamid Tolerance Tests in Diabetes Detection.

J.Clin.Invest. 86: 1233-41, 1958

52. Weithaler, H.:

Tolbutamid-Test bei Fettleber.

Wien.Klin.Wschr. 102: 1123-28, 1964

53. Wewalka, F.:

Pathology and clinical aspect of fatty liver.

Münch.Med.Wschr. 105: 35-41, 1963

54. Wuhrmann, F., Wunderly, Ch.:

Die Bluteiweißkörper des Menschen.

Schwabe, Basel 1957

Herrn Professor Dr.med. B . K n i c k danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise.

Für die eingehende Beratung beim statistischen Teil der Arbeit habe ich Herrn Professor Dr.phil., Dr.med. S . K o l l e r , Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, und Herrn Dr.med. H . - J . L a n g e zu danken.

LEBENS LAUF

- Geboren:** Am 20.1.1941 in Herford/Westf. als Sohn des Kaufmanns Rudolf Jürgens (gefallen 1943 in Stalingrad) und seiner Ehefrau Emmy, geb. Eilert.
- 1953 heiratete meine Mutter den Maurermeister Wilhelm Gresselmeyer.
- 1962 wurde ich adoptiert und mein Name in Gresselmeyer-Jürgens geändert.
- Schule:** Ostern 1947 bis Ostern 1952 Volksschule in Herford.
- Ostern 1952 bis zum Abitur am 2.3.1961 Friedrichs-Gymnasium zu Herford/Westf. (humanistisches Gymnasium).
- Studium:** S.S. 1961 bis einschl. W.S. 1963/64 Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz.
- Naturwissenschaftliche Vorprüfung Frühjahr 1962.
- Ärztliche Vorprüfung im Herbst 1963.
- S.S. 1964 Studium an der Christian Albrecht-Universität zu Kiel.
- Ab W.S. 1964/65 Studium an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz.
- Im Frühjahr 1967 Staatsexamen in Mainz.

